

А.Г. Алексеев, В.В. Банин и В.И. Ноздрин

МЕЛАНОЦИТЫ КОЖИ

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии (зав. — проф. В.И. Ноздрин) Медицинского института Орловского государственного университета; научный отдел (руков. — чл.-кор. РАМН проф. В.В. Банин) Фармацевтического научно-производственного предприятия «Ретиноиды», Москва, e-mail: banin@retinoids.ru

В обзоре отражены современные представления о происхождении, строении и функции меланоцитов кожи. Работа содержит сведения о способах их идентификации, в том числе методами иммуногистохимии. Обсуждены механизмы формирования меланосом, их переноса от меланоцитов к кератиноцитам, а также вопросы регуляции меланогенеза у человека.

Ключевые слова: кожа, меланоцит, меланосомы, меланогенез.

Внимание исследователей к изучению биологии меланоцитов (МЦ) связано не только с тем, что цитофизиология этих клеток, производных нейроэктодермы, отличается от других интенсивно синтезирующих клеток. Смертность от злокачественных пигментных опухолей, вследствие их затрудненной диагностики и раннего метастазирования, занимает одно из ведущих мест в общей статистике смерти от опухоли [77]. Изучению морфологии, физиологии и молекулярной биологии МЦ посвящено много публикаций, и представить здесь их достаточно полный анализ кажется нереальной задачей. В настоящем обзоре мы попытались обратить внимание, в первую очередь, на функциональную морфологию и биологию МЦ.

Определение и происхождение МЦ. МЦ — это клетки, производные нервного гребня, которые формируют специализированные органеллы (меланосомы) для синтеза пигмента меланина. Предшественники МЦ (меланобласты, премеланоциты) мигрируют в составе мезенхимы в дерму, где они идентифицируются у плода человека на 10-й неделе внутриутробного развития [80], а затем в эпидермис, в структуры развивающегося глаза (сосудистая оболочка, ресничное тело, радужка) и внутреннего уха (сосудистая полоска улитки). По некоторым данным, в эпидермисе они обнаруживаются еще раньше, к концу 2-го месяца внутриутробного развития [33]. В связи с этим обстоятельством, а также принимая во внимание некоторые особенности биологии МЦ, возникла гипотеза о двух популяциях клеток — интерфолликулярной в эпидермисе и фолликулярной (дермальной) в матриксе волосяной луковицы. Точных доказательств эта гипотеза не получила. МЦ находятся также в мягкой оболочке и *substantia*

nigra головного мозга, в слизистой оболочке полости рта, носа и околоносовых пазух, среднего уха, глотки, трахеи, влагалища, шейки матки, прямой кишки [13, 43, 74]. Наиболее широко МЦ представлены в коже, в основном в эпидермисе и волосяных фолликулах, и, в меньшей степени, в дерме [3, 5, 6, 69]. К концу антенатального периода МЦ в дерме сохраняются только в области головы и шеи, где они образуют иногда меланоцитомы (голубые невусы).

Миграция, переживание и созревание меланобластов управляется цитокинами, среди которых особенно важны фактор стволовых клеток (SCF, *steel* фактор, или фактор роста тучных клеток), костный морфогенетический белок (BMP), эндотелины 1–3, фактор роста гепатоцитов (HGF) и так называемый фактор Wnt [21, 22, 27, 38, 40, 41]. *Steel*-фактор вырабатывается, в частности, кератиноцитами (КЦ). Это обеспечивает направленную миграцию клеток в эпидермис, поскольку меланобласты экспрессируют соответствующие *c-kit* рецепторы. Мутации в генах, кодирующих *steel*-фактор или его рецепторы, приводят к образованию больших депигментированных пятен на коже головы и передней поверхности тела (*spotting*), что свидетельствует о затрудненной миграции предшественников МЦ [64, 73]. Регуляторные белки нервной ткани, эндотелины 1–3, которые, как известно, являются и самыми эффективными вазоконстрикторами, в эмбриогенезе способствуют пролиферации, переживанию и миграции меланобластов в дорсолатеральном направлении. Сочетанная экспрессия белков адгезии, кадгериннов, КЦ и мигрирующими в эпидермис МЦ блокирует их движение и подавляет пролиферацию [46].

Полагают, что некоторые клетки меланоцитарного ряда сохраняют потенции меланобластов. Стволовые клетки обнаружены в области расширения волосяного канала фолликула [47]. Они экспрессируют нестин, некоторые факторы клеток нервного гребня и один из белков меланосом. Для поддержания популяции клетки мигрируют как в матрикс волосяного фолликула, так и в межфолликулярный эпидермис. Остается неясным, однако, сохраняют ли сами МЦ эпидермиса и волосяного фолликула потенции к делению?

Способы идентификации МЦ. Как и в других дифферонах, популяция МЦ кожи должна включать пролиферирующие клетки-предшественники, дифференцирующиеся и зрелые, функционально полноценные клетки. Однако идентифицировать их довольно трудно, даже с учетом возможностей современной иммуногистохимии. Ориентируясь в основном на морфологические признаки и способность вырабатывать меланин, в популяции МЦ выделяли 3 рода клеток [2, 3]: 1) меланобласты, которые в эмбриогенезе мигрируют в область границы между эпидермисом и дермой; эти клетки не образуют меланин; 2) отростчатые клетки, располагающиеся среди базальных КЦ и не вырабатывающие меланин (светлые клетки, клетки Массона); нельзя исключить, что среди этих клеток могут быть как частично детерминированные, еще не приступившие к синтезу меланина, так и покоящиеся клетки после фазы синтеза и накопления пигмента; 3) МЦ, цитоплазма и отростки которых содержат гранулы меланина; эти клетки без особых затруднений выявляются в неокрашенных препаратах и хорошо видны при окраске гематоксилином.

Для идентификации пигментных клеток была предложена ДОФА-реакция — гистохимический метод, основанный на выявлении дигидроксифенилаланина (ДОФА), промежуточного субстрата для синтеза меланина [76]. Недостатком этого метода является необходимость работы со свежемороженными срезами и то обстоятельство, что реакция не строго специфична для МЦ. Более точными являются современные иммуногистохимические методы, которые идентифицируют ядерные и цитоплазматические антигены МЦ.

Mitf (microphthalmia-associated transcription factor) — это ядерный антиген клеток меланоцитарного ряда, которые готовятся к синтезу или синтезируют меланин. Он, как и другой ядерный антиген, Sox10, выявляется в пигментных клетках эпидермиса, воронки волосяного фолликула, волосяной луковицы, а также в меланомах. Не экспрессируется в пигментных клетках колбы волоса. Тир (тирозиназа) — ключевой

фермент в синтезе меланина, представляет собой цитоплазматический меланосомальный антиген. Выявляется в пигментных клетках эпидермиса, воронки волосяного фолликула, волосяной луковицы. Не обнаруживается в клетках колбы волоса. Tgrp1 — один из белков, связанных с тирозиной (TRP-1), цитоплазматический антиген, выявляется там же, где и тирозиназа [52]. gp100 — белок премеланосом, экспрессирующийся в эмбриональных пигментных клетках, а также в МЦ волосяной луковицы и эпидермиса взрослых особей [39]. Имеются и другие иммуногистохимические маркеры пигментных клеток, однако они не являются специфичными и могут выявляться в клетках других типов.

Распространение и строение МЦ. В эпидермисе МЦ располагаются в базальном слое, иногда чуть глубже ряда КЦ, между ними и базальной пластинкой. Они составляют около 20–25% общего числа клеток базального слоя. Количество МЦ примерно одинаково у представителей разных человеческих рас, но существенно варьирует у индивидуумов в зависимости от локализации. Так, у человека в эпидермисе лодыжки на 1 мм² кожи приходится до 500 МЦ, живота — до 600, спины — до 900. В участках кожи, подверженных инсоляции, МЦ больше, чем в защищенных участках, но область наружных половых органов и заднего прохода является очевидным исключением — здесь насчитывается более всего МЦ (до 1700 на 1 мм²) [66]. Количество МЦ с возрастом меняется незначительно, но у пожилых и старых людей кожа становится светлее [5]. В общем, интенсивность пигментации кожи мало зависит от количества МЦ. Было показано, например, что на симметричных, но разно окрашенных участках кожи морских свинок количество МЦ одинаково [1]. Даже люди, страдающие альбинизмом, имеют полный набор МЦ в коже [17].

От округлого сравнительно небольшого (в среднем 15×12×12 мкм) тела МЦ отходят длинные (до 100 мкм) многочисленные отростки (дендриты) с небольшими ДОФА-положительными утолщениями на концах [1, 32, 55], которые простираются между КЦ базального и шиповатого (вплоть до зернистого) слоев и взаимодействуют с ними — передают меланосомы в цитоплазму КЦ (рис. 1). Один МЦ может «обслуживать» несколько десятков (35–40) КЦ. Таким образом формируется «эпидермальная меланиновая единица», которая включает МЦ и ассоциированные с ним КЦ [23, 24, 36, 78]. Некоторые авторы [49] считают необходимым включать в эту единицу и рядом расположенную клетку Лангерганса, поскольку ее иммуномодулирующие эффекты

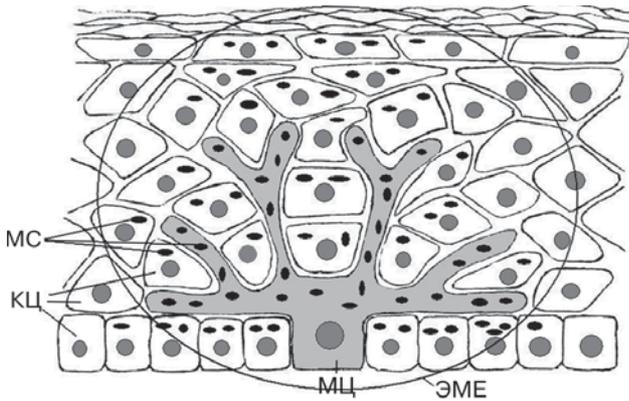


Рис. 1. Меланоцит (МЦ) в эпидермисе.

ЭМЕ — эпидермальная меланиновая единица; КЦ — кератиноциты; МС — меланосомы.

(выработка цитокинов) могут оказывать влияние на синтез меланина и транспорт меланосом. Выделение меланиновой единицы имеет не только внешние, «морфологические», предпосылки, но и строгие функциональные и регуляторные основания. Сигналы, поступающие от КЦ, регулируют переживание и степень развития отростков МЦ, экспрессию некоторых рецепторов на их поверхности и сам меланогенез. Многие из этих сигналов индуцируются ультрафиолетовым излучением солнца. Считается, что интенсивность пигментации кожи зависит от совокупности факторов — количества МЦ, их функциональной активности, количества и типа синтезируемого меланина и меланосом, эффективности передачи меланосом в КЦ, модуса их распределения в МЦ и КЦ, что, в совокупности, отражается на толщине пигментированного эпидермиса [7, 48].

МЦ — это клетки с высокой синтетической и секреторной активностью. Они имеют округлые, богатые эухроматином ядра, обычно с одним ядрышком, хорошо развитую эндоплазматическую сеть и активный комплекс Гольджи. В цитоплазме много небольших транспортных пузырьков, элементы цитоскелета и большое число специфических гранул — меланосом [14–16, 32]. Электронно-микроскопические данные свидетельствуют о том, что МЦ в клеточном пласте располагаются свободно и не образуют каких-либо соединений с окружающими КЦ и базальной пластинкой. Они отделены от соседних клеток пространствами шириной около 15 нм [5, 8, 9]. Ранее существовавшее мнение о контактах МЦ с КЦ основывалось, по-видимому, на недостаточной разрешающей возможности электронного микроскопа при изучении образцов [4].

Синтез меланина и биогенез меланосом. В определенном смысле МЦ являются уникальными клетками. Их основная функция — собственно

синтез пигмента меланина, осуществляется не в самом синтетическом аппарате клетки (эндоплазматической сети, комплексе Гольджи), а за его пределами — в меланосомах. Будущие меланосомы (премеланосомы) образуются как незрелые секреторные гранулы, еще не содержащие не только конечного продукта, но и ферментов, необходимых для его синтеза. Синтез происходит параллельно с созреванием меланосом. Таким образом, есть все основания считать меланосомы специальными клеточными органеллами.

Детали синтеза меланинов и их биохимические характеристики, по очевидным причинам, в настоящем обзоре обсуждать не очень уместно. Подробную информацию читатель может найти в ряде монографий и весьма интересных современных обзорах [17, 31, 35, 44, 51, 54, 58, 60, 75]. Однако для понимания биогенеза и структуры меланосом некоторые моменты, связанные с синтезом пигмента и молекулярной «механикой» процесса, упомянуть необходимо.

Субстратом для синтеза меланинов является аминокислота тирозин. С помощью фермента тирозиназы, которая на начальном этапе «работает» как тирозингидроксилаза, тирозин превращается в известный продукт — ДОФА. Последующие превращения идут по разным биохимическим путям, в результате которых образуются 2, несколько отличающихся друг от друга типа пигмента — феомеланин и эумеланин. Если быть более точным, образуются 3 рода меланина, поскольку эумеланин может быть двух подтипов, которые несколько различаются химической структурой, молекулярной массой, растворимостью и окраской [17]. Феомеланин — это относительно низкомолекулярное, растворимое в спиртах соединение, цвет которого варьирует от желтоватого до красно-коричневого. Темно-коричневый и черный эумеланин имеет большую молекулярную массу и практически нерастворим. Тирозиназа является ключевым ферментом в синтезе меланинов. Она участвует в нескольких этапах синтеза. Мутации в обеих копиях гена тирозиназы приводят к альбинизму первого типа (OCA1A), при котором пигмент отсутствует практически всюду. У так называемых «желтых мутантов» активность тирозиназы снижена и, «по умолчанию», в МЦ синтезируется только феомеланин [17].

Тирозиназа — это гликопротеин, который является интегральным белком мембраны меланосомы и в качестве такового должен проходить все этапы синтетического «конвейера», включая гликозилирование в комплексе Гольджи (рис. 2) [37]. Покидая его, фермент перемещается из сети

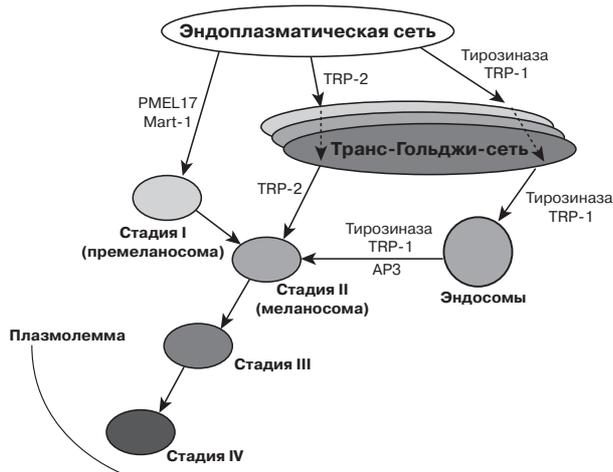


Рис. 2. Формирование и развитие меланосом.

Тирозиназа и тирозиназо-связанный белок 1 (TRP-1) синтезируются в гранулярной эндоплазматической сети и проходят посттрансляционную модификацию в комплексе Гольджи, после чего из сети транс-Гольджи направляются в компартмент эндосом. Тирозиназо-связанный белок 2 (TRP-2) также проходит комплекс Гольджи. Сами меланосомы (премеланосомы, стадия I) образуются из эндоплазматической сети и содержат некоторые меланосомальные белки (PMEL17 и MART-1). Затем при поступлении тирозиназы и TRP-2 из эндосом образуется собственно меланосома (стадия II), в которой начинается синтез меланина.

транс-Гольджи в компартмент поздних эндосом. С тирозиназой ассоциированы 2 белка, TRP-1 и TRP-2, которые также являются интегральными гликопротеинами. В мембране меланосомы TRP-1 располагается рядом с тирозиназой, синтезируется и модифицируется одновременно с ней и, следовательно, перемещается параллельно вдоль всего пути синтеза. Функция этого белка у человека пока неясна, но у мышей он контролирует активность пяти ферментов. TRP-2 — один из ферментов, непосредственно участвующих в синтезе эумеланина (ДОФА-хромтаутомераза).

Полагают, что предшественник меланосомы (премеланосома, стадия I на рис. 2) возникает не из компартмента транс-Гольджи, а непосредственно из эндоплазматической сети и, следовательно, лишен многих мембранных белков и ферментов. Этот предшественник содержит лишь некоторые матриксные белки, которые еще не имеют упорядоченной организации, характерной для зрелых меланосом. Белки матрикса необходимы для синтеза пигмента, его полимеризации и агрегации. При отсутствии в меланосомах некоторых матриксных белков, в частности, белка Pmel 17, меланин является токсичным для клетки [26, 68].

Премеланосома становится синтезирующей органеллой, когда в нее включаются тирозиназа и TRP-1 из эндосом и TRP-2, освобождающийся

из сети транс-Гольджи. Эти компоненты переносятся транспортными пузырьками цитоплазмы, мембраны которых распознают мембрану премеланосомы как мишень. Обращенный в цитоплазму фрагмент (домен) тирозиназы служит сигналом для слияния мембран пузырьков и премеланосомы [12, 50]. В слиянии участвует также один из распространенных адаптерных белков — AP 3. Преобразованная таким образом премеланосома превращается в меланосома, уже синтезирующую пигмент (стадия II на рис. 2). Субстрат для синтеза пигмента, тирозин, поступает в меланосому из цитозоля, где он содержится в избытке. Последующие этапы созревания меланосом связаны с возрастанием активности ферментов, накоплением меланина и упорядочиванием матрикса, способствующего агрегации пигмента [28, 72]. При этом меланосомы покидают околядерную зону клетки и транспортируются на периферию, к концам клеточных отростков — дендритов. Зрелые меланосомы — это окруженные мембраной органеллы сферической или овальной формы размером от 0,5 до 1 мкм или несколько больше. Их электронно-плотный матрикс выглядит как организованная структура, состоящая из продольно ориентированных тяжей или концентрических плотно расположенных пластинок с периодичностью около 9 нм [1].

Нетрудно видеть, что процесс образования зрелого меланина и меланосом хорошо соотносится с теми четырьмя стадиями развития органелл, которые уже традиционно выделяются на основании электронно-микроскопических данных [5, 62]: 1) меланосома сферической формы, с плохо организованным матриксом, не содержит меланин и почти не проявляет тирозиназную активность; 2) меланосома, имеющая овальную форму, обладает матриксом в виде параллельных, продольно ориентированных филаментов, содержит меланин в небольшом количестве (начало меланизации), проявляет высокую активность тирозиназы; 3) овальная меланосома с умеренным содержанием меланина и высокой активностью тирозиназы; 4) меланосома овальной формы, электронно-плотная настолько, что структура матрикса не просматривается (полная меланизация), имеет только остаточную тирозиназную активность.

Зрелые меланосомы III и IV стадий обнаруживаются, как правило, не в околядерной цитоплазме МЦ, а в дендритах клеток, в их окончаниях и в окружающих КЦ. Эта классификация в большей мере применима к меланосомам, синтезирующим эумеланин. Феомеланин синтезируется и транспортируется только в меланосомах сферической формы [48]. Зрелые меланосомы, содержащие

эумеланин, очень похожи на лизосомы и не только внешне. Они дают положительную реакцию на кислую фосфатазу и содержат гидролазы и мембранные белки, характерные для лизосом [20, 56]. Например, интегральный белок мембран лизосом *lamp* выполняет в меланосомах функцию белка-скавенджера («ловушки») для свободных радикалов кислорода, которые появляются в процессе синтеза меланина [36, 59].

Миграция меланосом к концам дендритов осуществляется с помощью системы микротрубочек, которые, как известно, в интерфазной клетке формируют радиально симметричную сеть таким образом, что (+)-концы микротрубочек ориентированы к периферии клетки [42]. Для перемещения меланосом используются оба связанные с микротрубочками моторных белка, обладающие АТФазной активностью — кинезин и динеин [29, 63]. Перемещение меланосом в дендриты осуществляется в обоих направлениях — к (-)- и к (+)-концам микротрубочек, с преобладанием все же центрифугального направления, т.е. к периферии клетки. У концов дендритов меланосомы концентрируются, поскольку имеющийся здесь белок миозин VA связывается с мембраной меланосом посредством линкерного белка меланофилина и блокирует их дальнейшее перемещение [45]. Мутация гена, кодирующего миозин VA, предотвращает перенос меланосом в КЦ, и все меланосомы собираются в центральной зоне МЦ.

Несмотря на то, что транспорт меланосом к КЦ рассматривается как важная, критическая, ступень в пигментации кожи, цитологические механизмы такого перемещения (его еще называют цитоцитозом) пока не очень понятны. В общем, с некоторыми вариациями обсуждаются следующие 4 гипотезы [11, 16, 79].

1. *Экзоцитоз*. Слияние мембран меланосом и клеточной мембраны МЦ приводит к поступлению содержимого (меланина) во внеклеточное пространство, и меланин захватывается КЦ посредством фагоцитоза (рис. 3, а). Модель проста, но в этом случае должны регистрироваться процессы, отражающие нахождение свободного меланина в интерстициальном пространстве и формирование фагосомы.

2. *Слияние мембран*. В соответствии с этой моделью, происходит слияние близко расположенных плазмолемм МЦ и КЦ, с формированием непрерывного цитоплазматического канала, через который меланосомы перемещаются из цитоплазмы МЦ в КЦ (см. рис. 3, б). Гипотеза кажется простой, но, по нашему мнению, имеет малое отношение к реальности. До сих пор не было продемонстрировано слияние мембран плазмолемм клеток

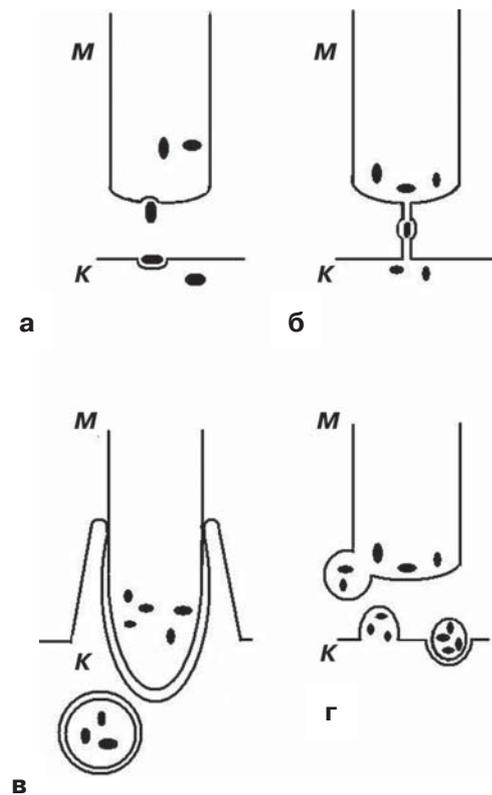


Рис. 3. Возможные механизмы передачи меланосом от меланоцитов кератиноцитам.

а — секреция меланосом; б — слияние мембран; в — цитофагоцитоз; г — цитофагоцитоз (аналог апокриновой секреции). М — меланоцит; К — кератиноцит.

разных типов в нормальных физиологических условиях. Известными исключениями являются оплодотворение и слияние мембраны вибриона с плазмолеммой клетки-хозяина. Однако мембрана вирусной частицы является производной плазмолеммы клетки-хозяина (т.е. они почти идентичны), и в нее встроены специальные белки слияния (G-белки), которые кодируются геномом вируса [10].

3. *Цитофагоцитоз*. КЦ фагоцитирует конец дендрита МЦ (см. рис. 3, в), и после слияния образующейся фагосомы с лизосомами КЦ фаголизосома транспортируется к ядру (в компартмент поздних эндосом/лизосом КЦ). Здесь происходят разрушение мембраны МЦ и освобождение меланосомы в цитоплазму КЦ. При допущении этой модели можно ожидать, что в некоторых только что сформированных фагосомах должны наблюдаться три мембраны: 1-я — плазмолемма КЦ, 2-я — плазмолемма МЦ и 3-я — собственная мембрана меланосомы. Это не показано. Кроме того, неясно, что делается с мембраной самой

фаголизосомы после деструкции мембраны МЦ лизосомальными ферментами.

4. Вариантом модели цитофагоцитоза можно считать секрецию меланосом вместе с фрагментами цитоплазмы во внеклеточное пространство (т.е. по существу, *апокринную секрецию*) и последующий фагоцитоз фрагментов КЦ (см. рис. 3, г). Однако к ней применимы все отмеченные выше сомнения.

Две последние гипотезы (по существу — одна), несмотря на их неполное подтверждение, кажутся наиболее привлекательными. В цитоплазме КЦ нередко видно, что несколько меланосом (кластер) оказываются окруженными одной мембраной, вероятно, мембраной КЦ. О возможном использовании этого механизма свидетельствуют также данные о распределении PAR-2-рецепторов (*protease-activated receptor-2*) на поверхности КЦ. В свою очередь МЦ экспрессируют соответствующий, пока не идентифицированный, лиганд на поверхности [11, 30, 61]. PAR-2-рецептор, как и рецептор фактора роста КЦ (KGF), рассматривается в качестве важнейших регуляторов фагоцитоза.

Косвенным свидетельством в пользу указанной модели могут быть также данные о строении и распределении меланосом в КЦ людей со светлой и темной кожей. В КЦ слабо-пигментированной кожи преобладают меланосомы на II стадии развития. При этом фаголизосома может содержать от 2 до 10 мелких меланосом, деградация которых завершается уже в клетках шиповатого слоя. В КЦ интенсивно-пигментированной кожи концентрируются меланосомы преимущественно на IV стадии развития, т.е. наиболее меланизированные. Эти меланосомы крупнее и в фаголизосомах находятся изолированно. Деградация таких меланосом протекает медленнее, так что гранулы меланина могут выявляться в КЦ, вплоть до рогового слоя [7, 18, 78]. Сам меланин не разрушается, и ферменты, которые могли бы участвовать в его деградации, до сих пор неизвестны.

Регуляция функций МЦ. В теле человека содержится в среднем около 1,5 г меланина, причем подавляющая масса этого пигмента находится в коже [49]. Основная, хотя и не единственная, функция меланина в коже — это защита ДНК поверхностно лежащих клеток (КЦ, клеток дермы) от ультрафиолетового (УФ) излучения солнца за счет абсорбции и отражения излучения в диапазоне от 280 до 400 нм (более коротковолновое излучение поглощается в атмосфере). Коэффициент эффективности этой защиты в интенсивно пигментированной коже равен 1,6–2,0, т.е. около 50% УФ-излучения поглощается

в эпидермисе. Именно поэтому меланосомы в КЦ группируются в виде «шапочки» у одного из полюсов ядра, прикрывая ядра клеток от воздействия УФ-излучения. Тем не менее, есть данные, что у представителей черной расы фотоиндуцированные повреждения кожи возникают примерно с той же частотой, что и у людей кавказской (белой) расы [49]. Перемещение меланосом (точнее, фаголизосом, содержащих меланосомы) от периферии КЦ к их ядрам осуществляется также с помощью радиально ориентированных микро-трубочек и ассоциированных с ними моторных белков. Отметим, что буро-черный эумеланин является также хорошей ловушкой для свободных радикалов кислорода, которые генерируются под воздействием солнечного излучения. Феомеланин, напротив, под действием УФ-излучения может приобретать прооксидантную активность.

Усиление пигментации кожи под влиянием УФ-излучения (загорание) может иметь различные механизмы. Так называемый немедленный загар — это потемнение, которое может появляться уже в течение нескольких минут или часов после облучения и обычно через 1 сут исчезает. Немедленный загар наблюдается не только в интактной коже, но и в ее переживающих фрагментах, и даже в коже, фиксированной формалином. В последнем случае эффект необратим. Полагают, хотя это и дискутируется, что причиной немедленного загара является перемещение меланосом к ядрам КЦ и окисление уже имеющегося меланина [19, 53, 67]. Загар отсроченный, который особенно демонстративен после многократных повторных УФ-облучений, связан со стимуляцией выработки меланина и активацией всей меланиновой единицы. Этот тип пигментации появляется позже и может сохраняться до нескольких месяцев. Механизмы, связанные с образованием отсроченной пигментации, опосредованы действием многих регуляторных эффектов, как дистантных (например действие гормонов), так и локальных, пара- и аутокринных.

Эффект большинства факторов, которые непосредственно участвуют в регуляции меланогенеза и стимуляции пигментации, зависит или опосредуется КЦ и, как отмечено выше, их продукция инициируется УФ-излучением. Среди этих факторов уместно отметить следующие.

1. Уже упоминавшийся нами *Mitf-белок* — фактор транскрипции для большинства белков, участвующих в синтезе меланина (тирозиназы, TRP-1, ДОФА-хромтаутомеразы). Он способствует переживанию МЦ, стимулируя экспрессию ими анти-апоптотического белка Bcl-1–2 и выработку циклин-зависимой киназы-2 (Cdk2) [51], которая,

как известно, является ключевым ферментом клеточного цикла.

2. *Рецептор меланокортина (MC1-R)*, который экспрессируется на МЦ, связан с внутриклеточным регуляторным G-белком и поэтому при связывании меланоцитостимулирующего гормона (МСГ) с этим рецептором в клетках активируется аденилатциклаза. Повышение концентрации циклического аденозинмонофосфата, эффективного вторичного посредника, индуцирует транскрипцию *Mitf* и последующее усиление синтеза меланогенных белков, в частности, тирозиназы. Результатом активации этого пути является синтез эумеланина у большинства индивидуумов кавказской расы. При некоторых мутациях MC1-R, которые встречаются у людей так называемого кельтского типа, синтез пигмента осуществляется «по умолчанию», т.е. синтезируется, преимущественно, красно-коричневый феомеланин [25, 57]. Кельтский тип характеризуется поэтому рыжими или желтыми волосами, голубыми глазами и бледной, плохо загорающей кожей с обилием веснушек. MC1-R, помимо меланоцитов, экспрессируют и другие клетки (эндотелиоциты, фибробласты, КЦ), но в гораздо меньшем количестве. У крыс один из белков, регулирующих меланогенез, так называемый агутти-протеин, является антагонистом МСГ. Он, связываясь с рецептором, блокирует аденилатциклазный путь стимуляции синтеза эумеланина. У человека функции агутти-протеина пока неясны.

3. Основной регулятор меланогенеза, *МСГ (меланокортин, α МСГ)*, вырабатывается не только в базофильных эндокриноцитах передней доли гипофиза, но и в других клетках, в частности, в КЦ [71]. Под влиянием α МСГ, инактивирующего специфический ингибитор тирозиназы, в МЦ происходит ее активация, которая сопровождается увеличением продукции меланосом, возрастанием числа дендритов и их разветвленности [5]. МСГ-белок, состоящий из 14 аминокислотных остатков, является, по существу, фрагментом адренокортикотропного гормона — АКТГ (39 аминокислот), и оба эти пептида образуются из общего предшественника — проопиомеланокортина (РОМС), который дает начало также β -липотропину и β -эндорфину [51]. Все эти соединения вследствие некоторой гомологии с МСГ могут оказывать стимулирующее действие на меланогенез. Эффект АКТГ особенно демонстративен при болезни Аддисона. Половые гормоны и гормон эпифиза мелатонин также могут участвовать в регуляции синтеза меланина [3, 70, 71].

4. Воздействие УФ-излучения на кожу, особенно в диапазоне 280–320 нм (УФ2), как известно,

сопровождается острой воспалительной реакцией, проявлением которой является быстро возникающая эритема. Полагают, что образующиеся при этом провоспалительные цитокины (преимущественно эйкозаноиды — лейкотриены и тромбоксаны) также участвуют в стимуляции выработки меланина [28, 34, 65]. Однако роль цитокинов и область их приложения пока недостаточно изучены.

Завершая обзор, нам хотелось бы еще раз обратить внимание на одно важное обстоятельство, о котором мы уже не раз упоминали. Несмотря на то, что некоторые факторы, участвующие в регуляции меланогенеза, являются системными и вырабатываются не в самой коже, их действие на МЦ, так или иначе, опосредуется клетками ближайшего окружения — КЦ. Это означает, что меланогенез, в его широком понимании, является локально управляемым процессом. Если принять во внимание, что функции КЦ в коже являются доминирующими, меланогенез приобретает, таким образом, характеристики ауторегулируемого процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаянц Р.С. и Лоншаков Ю.И. Расстройства пигментации кожи. М., Медицина, 1978.
2. Клишов А.А. Пигментные клетки. В кн.: Большая медицинская энциклопедия, 3-е изд. М., Сов. энциклопедия, 1982, т. 19, с. 193–194.
3. Кожевенов Ю.Н. Витилиго. М., Космет. и мед., 2002.
4. Михайлов И.Н. Структура и функции эпидермиса. М., Медицина, 1979.
5. Мяделец О.Д. и Адаскевич В.П. Морфофункциональная дерматология. М., Мед. лит., 2006.
6. Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Альбанова В.И. и Лаврик О.И. Гистофармакологические исследования кожи (наш опыт). М., Изд-во ЗАО «Ретиноиды», 2006.
7. Фитцпатрик Т. и Мошер Д. Пигментация кожи и нарушение обмена меланина. В кн.: Внутренние болезни. Кн. 2-я. М., Медицина, 1993, с. 49–71.
8. Цветкова Г.М. Морфология нормальной кожи. В кн.: Кожные и венерические болезни: руководство для врачей. М., Медицина, 1999, т. 1, с. 11–30.
9. Цветкова Г.М. и Гетлинг З.М. Морфология нормальной кожи человека. В кн.: Патология кожи. М., Медицина, 1993, с. 5–115.
10. Alberts B., Johnson A., Lewis J. et al. Molecular biology of the cell. 4th ed., N.Y., Garland Science, 2002.
11. Babiarcz-Magee L., Chen N., Seiberg M. and Lin C.B. The expression and activation of protease-activated receptor-2 correlate with skin color. *Pigment Cell Res.*, 2004, v. 17, p. 241–251.
12. Beermann F., Orlow S.J., Boissy R.E. et al. Misrouting of tyrosinase with a truncated cytoplasmic tail as a result of the murine platinum (cp) mutation. *Exp. Eye Res.*, 1995, v. 61, p. 599–607.

13. Boissy R.E. and Hornyak T.J. Extracutaneous Melanocytes. In: *The Pigmentary System*. Oxford, UK, Blackwell Publishing, 2006, p. 91–107.
14. Boissy R.E., Huizing M. and Gahl W.A. Biogenesis of melanosomes. In: *The Pigmentary System*. Oxford, Blackwell Publishing, 2006, Ch 7, p. 155–170.
15. Boissy R.E. and Nordlund J.J. Biology of melanocytes. In: *Cutaneous Medicine and Surgery*. Philadelphia, W.B. Saunders Co. 1996, p. 1203–1218.
16. Boissy R.E. and Nordlund J.J. Molecular basis of congenital hypopigmentary disorders in humans. *Pigment Cell Res.* 1997, v. 10, p. 12–24.
17. Bolognia J. and Orlov S. Biology of melanocytes. In: *The Dermatology*. New York, Mosby, 2003, v. 2, p. 43–52.
18. Borovansky J. and Elleder M. Melanosome degradation: fact or fiction. *Pigment Cell Res.*, 2003, v. 16, p. 280–286.
19. Dillman A.M. Photobiology of skin pigmentation. In: *Pigmentation and Pigmentary Disorders*. Boca Raton, CRC Press, 1993, p. 61–87.
20. Diment S., Eidelman M., Rodriguez G.M. and Orlov S.J. Lysosomal hydrolases are present in melanosomes and are elevated in melanizing cells. *J. Biol. Chem.*, 1995, v. 270, p. 4213–4115.
21. Dunn K., Williams B., Li Y. et al. Neural crest-directed gene transfer demonstrates Wnt1 role in melanocyte expansion and differentiation during mouse development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, v. 97, p. 10050–10055.
22. Dunn K.J., Brady M., Ochsenbaner-Jambor C. et al. WNT1 and WNT3a promote expansion of melanocytes through distinct modes of action. *Pigment Cell Res.*, 2005, v. 18, p. 167–180.
23. Fitzpatrick T.B. The biology of pigmentation. *Birth. Defects Orig. Art. Ser.* 1971, № 7, p. 5–12.
24. Fitzpatrick T.B. and Breathnach A.S. The epidermal melanin unit system. *Dermatol. Wschr.*, 1963, v. 147, p. 481–489.
25. Frandberg P-A., Doufexis M., Kapas S. et al. Human pigmentation phenotype: a point mutation generates nonfunctional MSH receptor. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1998, v. 245, p. 490–492.
26. Gardner J., Nakatsu Y., Gondo Y. et al. The mouse pink-eyed dilution gene: Association with human Prader-Willi and Angelman syndromes. *Science*, 1992, v. 257, p. 1121–1124.
27. Grimes C.A. and Jope R.S. The multifaceted roles of glycogen synthase kinase 3beta in cellular signaling. *Prog. Neurobiol.*, 2001, v. 65, p. 391–426.
28. Halaban R., Svedin S., Cheng E. et al. Endoplasmic reticulum is a common defect associated with tyrosinase-negative albinism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, v. 97, p. 5889–5894.
29. Hara M., Yaar M., Byers H.R. et al. Kinesin participates in melanosomal movement along melanocyte dendrites. *Invest. Dermatol.*, 2000, v. 114, p. 438–443.
30. Hearing J. Regulating melanosome transfer: who's driving the bus? *Pigment Cell Res.*, 2007, v. 20, p. 334–335.
31. Hearing V.J. and Jimenez M. Mammalian tyrosinase — the critical regulatory control point in melanocyte pigmentation. *Int. J. Biochem.* 1987, v. 19, p. 1141–1147.
32. Hirobe T. Structure and function of melanocytes: microscopic morphology and cell biology of mouse melanocytes in the epidermis and hair follicle. *Histol. Histopathol.*, 1995, № 10, p. 223–237.
33. Holbrook K.A., Underwood R.A., Vogel A.M. et al. The appearance, density and distribution of melanocytes in human embryonic and fetal skin revealed by the anti-melanoma monoclonal antibody, HMB-45. *Anat. Embryol.*, 1989, v. 180, p. 443–455.
34. Imokawa G. Autocrine and paracrine regulation of melanocytes in human skin and in pigmentary disorders. *Pigment Cell Res.*, 2004, v. 17, p. 96–110.
35. Ito S. and Wakamatsu K. Quantitative analysis of eumelanin and pheomelanin in humans, mice, and other animals: A comparative review. *Pigment Cell Res.*, 2003, v. 16, p. 523–531.
36. Jimbow K., Quevedo W.C.J., Fitzpatrick T.B. and Szabo G. Some aspects of melanin biology: 1950–1975. *J. Invest. Dermatol.*, 1976, v. 67, p. 72–89.
37. Jimenez, M., Kameyama K., Maloy W.L. et al. Mammalian tyrosinase: biosynthesis, processing, and modulation by melanocyte-stimulating hormone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1988, v. 85, p. 3830–3834.
38. Jin E., Erickson C., Takada S. et al. Wnt and BMP signaling govern lineage segregation of melanocytes in the avian embryo. *Dev. Biol.*, 2001, v. 233, p. 22–37.
39. Kanitakis J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *Eur. J. Dermatol.*, 1998, v. 8, p. 539–547.
40. Kleber M., Lee H.Y., Wurdak H. et al. Neural crest stem cell maintenance by combinatorial Wnt and BMP signaling. *J. Cell Biol.*, 2005, v. 169, p. 309–320.
41. Lee H., Kleber M., Hari L. et al. Instructive role of Wnt/beta-catenin in sensory fate specification in neural crest stem cells. *Science*, 2004, v. 303, p. 1020–1023.
42. Lodish H., Berk A., Kaiser Ch. A. et al. *Molecular cell biology*. 6th ed., N.Y., Freeman and Company, 2007.
43. Maize J.C.Jr. and Maize J.C.Sr. Pigmentary Abnormalities and Discolorations of the Mucous Membranes. In: *The Pigmentary System*. Oxford, UK, Blackwell Publ., 2006, p. 1069–1089
44. Marrot L., Belaidi J-P., Meunier J-R. et al. The human melanocyte as a particular target for UVA radiation and an endpoint for photoprotection assessment. *Photochem. Photobiol.*, 1999, v. 69, p. 686–693.
45. Matesic L.A., Copeland N.G. and Jenkins N.A. A genetic approach to the study of vesicle transport in the mouse. In: *Mechanisms of Suntanning*. London, Martin Dunitz, 2002, p. 199–204.
46. Mizoguchi M. Melanocyte development: With a message of encouragement to young women scientists. *Pigment Cell Res.*, 2004, v. 17, p. 533–544.
47. Nishikawa S. and Osawa M. Generating quiescent stem cells. *Pigment Cell Res.*, 2007, v. 20, p. 263–270.
48. Nordlund J.J. The value of melanin as a sunscreen. In: *Mechanisms of Suntanning*. London, Martin Dunitz, Ltd., 2002, p. 341–362.
49. Nordlund J. and Boissy E. Biology of melanocytes. In: *The Biology of Skin*. Pearl River, N.Y., Parthenon Publishing, 2001, p. 113–131.
50. Park H.Y. and Gilchrist B.A. Signaling pathways mediating melanogenesis. *Cell. Mol. Biol.*, 1999, v. 45. p. 919–930.
51. Park H-Y., Pongpudpunth M., Lee J. and Yaar M. Biology of Melanocytes. In: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. New York, McGraw-Hill, 2007, p. 591–608.

52. Passeron T., Coelho S. and Miyamura Y. Immunohistochemistry and in situ hybridization in the study of human skin melanocytes. *Experim. Dermatol.*, 2007, v. 16, p. 162–170.
53. Pathak M., Riley F., Fitzpatrick T.B. et al. Melanin formation in human skin induced by long-wave ultra-violet and visible light. *Nature*, 1962, v. 193, p. 148–150.
54. Pawelek J.M. and Chakraborty A.K. The enzymology of melanogenesis. In: *The Pigmentary System: Physiology and Pathophysiology*. New York, Oxford Univ. Press, 1998, p. 391–400.
55. Quevedo W.C. and Holstein T.J. General biology of mammalian pigmentation. In: *The Pigmentary System*. Oxford, Blackwell Publishing, 2006, p. 63–90.
56. Raposo G., Tenza D., Murphy D. et al. Distinct protein sorting and localization to premelanosomes, melanosomes, and lysosomes in pigmented melanocytic cells. *J. Cell Biol.*, 2001, v. 152, № 4, p. 809–823.
57. Rees J.L. The melanocortin 1 receptor (MC1R): more than just red hair. *Pigment Cell Res.*, 2000, v. 13, p. 135–140.
58. Riley P.A. The great DOPA mystery: The source and significance of DOPA in phase I melanogenesis. *Cell. Mol. Biol.*, 1999, v. 45, p. 951–960.
59. Salopek T.G. and Jimbow K. Induction of melanogenesis during the various melanoma growth phases and the role of tyrosinase, lysosome-associated membrane proteins, and p90 calnexin in the melanogenesis cascade. *J. Invest. Dermatol.*, 1996, v. 1, p. 195–202.
60. Sarangarajan R. and Apte S.P. The polymerization of melanin: A poorly understood phenomenon with egregious biological implications. *Melanoma Res.*, 2006, v. 16, p. 3–10.
61. Seiberg M. Keratinocyte–melanocyte interactions during melanosome transfer. *Pigment Cell Res.*, 2001, v. 14, p. 236–242.
62. Slominski A., Tobin D., Shibahara S. et al. Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *Physiol. Rev.*, 2004, v. 84, p. 1155–1228.
63. Smith R., Healy E., Siddiqui S. et al. Melanocortin 1 receptor variants in an Irish population. *J. Invest. Dermatol.*, 1998, v. 111, p. 119–122.
64. Spritz R.A. Piebaldism, Waardenburg syndrome, and related disorders of melanocyte development. *Semin. Cutan. Med. Surg.*, 1997, v. 16, p. 15–23.
65. Sugden D., Davidson K. and Hough K. Melatonin, melatonin receptors and melanophores: a moving story. *Pigment Cell Res.*, 2007, v. 17, p. 454–460.
66. Szabo G. The regional anatomy of the human integument with special reference to the distribution of hair follicles, sweat glands and melanocytes. *Philos. Trans. R. Soc. Lond.*, 1967, v. 252, p. 447–485.
67. Tadokoro T., Yamaguchi Y., Batzer J. et al. Mechanisms of skin tanning in different racial/ethnic groups in response to ultraviolet radiation. *J. Invest. Dermatol.*, 2005, v. 124, p. 1326–1332.
68. Theos A., Tenza D., Martina J. et al. The Silver locus product Pmel17/gp100/Silv/ME20: Controversial in name and in function. *Pigment Cell Res.*, 2005, v. 18, p. 322–336.
69. Tobin J., Hordinsky M. and Bernardz B. Hair pigmentation: a research update. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.*, 2005, v. 10, p. 275–279.
70. Tsatmali M., Ancans J. and Thody A. Melanocyte function and its control by melanocortin peptides. *J. Histochem. Cytochem.*, 2002, v. 50, p. 125–133.
71. Tsatmali M., Ancans J., Yukitake J. and Thody A.J. Skin POMC peptides: their actions at the human MC-1 receptor and roles in the tanning response. *Pigment Cell Res.*, 2000, v. 13, p. 125–129.
72. Vancoillie G., Lambert J. and Nayaert J. Melanocyte biology and its implications for the clinician. *Europ. J. Dermatol.*, 1999, v. 9, № 3, p. 241–251.
73. Vliagoftis H., Worobec A.S. and Metcalfe D.D. The protooncogene c-kit and c-kit ligand in human disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997, v. 100, p. 435–440.
74. Wagner M., Morris Ch.G., Werning J.W. and Mendenhall W.M. Mucosal melanoma of the head and neck. *Amer. J. Clin. Oncol.*, 2008, v. 31, Is. 1, p. 43–48.
75. Wenczl E., Schans G., Rosa L. et al. (Pheo)melanin photosensitizes UVA-induced DNA damage in cultured human melanocytes. *J. Invest. Dermatol.*, 1998, v. 111, p. 678–682.
76. Westerhof W. The discovery of the human melanocyte. *Pigment Cell Res.*, 2006, v. 19, p. 183–193.
77. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Skin Tumors. Lyon, IARC Press, 2006.
78. Yamaguchi Y., Brenner M. and Hearing V. The regulation of skin pigmentation. *J. Biol. Chem.*, 2007, v. 282, № 38, p. 27557–27561.
79. Yamamoto O. and Bhawan J. Three modes of melanosome transfers in Caucasian facial skin: hypothesis based on an ultrastructural study. *Pigment Cell Res.*, 1994, v. 7, p. 158–169.
80. Zimmerman A.A. and Becker S.W. Jr. Precursors of epidermal melanocytes in the Negro fetus. In: *Pigment cell biology*. N.Y., Acad. Press, 1959, p. 159–170.

Поступила в редакцию 02.04.09
Получена после доработки 30.05.09

SKIN MELANOCYTES

A.G. Alekseyev, V.V. Banin and V.I. Nozdrin

This review summarises current data on the origin, structure and functions of skin melanocytes. Methods of melanocyte identification, including the immunohistochemical ones, are presented. Cellular mechanisms of melanosome formation, their transfer from melanocytes to keratinocytes and the problems of melanogenesis control in humans, are discussed.

Key words: *skin, melanocytes, melanosomes, melanogenesis.*

Scientific Department of “Retinoids” Pharmaceutical Scientific-Production Enterprise, Moscow, Department of Biology and of Histology, Cytology and Embryology, University Medical Institute, Oryol